

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Vjenceslav Vrtarić

**OSOBITOSTI EKSTRACEREBRALNIH
TUMORA LUBANJSKOG SVODA**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Vjenceslav Vrtarić

**OSOBITOSTI EKSTRACEREBRALNIH
TUMORA LUBANJSKOG SVODA**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u Klinici za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Bruno Splavski, dr. med.

Rad ima 31 list, 5 tablica i 3 slike.

PREDGOVOR

Zahvaljujem mentoru, izv. prof. prim. dr. sc. Bruni Splavskom, dr. med., na stručnoj i nesebičnoj pomoći tijekom istraživanja i pisanja ovoga rada. Njegov entuzijizam i izuzetno vodstvo uzor su za daljnji razvoj i napredovanje.

Hvala Irini Bagić na pomoći, strpljenju i motivaciji tijekom čitavog studija.

Posebno želim zahvaliti roditeljima i bratu, ali i cijeloj svojoj obitelji, koji su uvijek moj najveći oslonac i pružaju bezuvjetno razumijevanje, podršku i ljubav.

KAZALO

I. POPIS KRATICA	II
1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiologija	1
1.3. Patohistologija	2
1.4. Anatomija lubanjskog svoda	3
1.5. Lokalizacija meningeoma	4
1.6. Klinička slika i dijagnostika	5
1.7. Liječenje i prognoza	5
2. HIPOTEZA	8
3. CILJ	9
4. ISPITANICI I METODE	10
4.1. Ustroj studije	10
4.2. Ispitanici	10
4.3. Metode	10
4.4. Statističke metode	11
5. REZULTATI	12
6. RASPRAVA	18
7. ZAKLJUČAK	22
8. SAŽETAK	23
9. SUMMARY	24
10. LITERATURA	25
11. ŽIVOTOPIS	30

I. POPIS KRATICA

CT – (engl. *Computed Tomography*) računalna tomografija

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

GCS – (engl. *Glasgow Coma Scale*) Glasgowska ljestvica kome

GOS – (engl. *Glasgow Outcome Scale*) Glasgowska ljestvica ishoda

KBC – Klinički bolnički centar

KPI – (engl. *Karnofsky Performance Index*) Karnofskyjev indeks

MR – magnetna rezonancija

1. UVOD

Meningeomi su većinom benigni tumori moždanih ovojnica, a ubrajaju se među najčešće primarne intrakranijske tumore. Mogu se razviti gdje god postoji tvrda moždana ovojnica (*dura mater*), a najčešće nastaju na konveksitetima u blizini duralnih venskih sinusa, na lubanjskoj bazi, u kralježničnoj moždini, a iznimno u moždanim klijetkama (1, 2). Nisu rijetki ni slučajevi multiplih meningeoma. Budući da većina meningeoma pripada benignim, inkapsuliranim tumorima s ograničenim brojem genetskih aberacija i tako smanjenim kapacitetom maligne alteracije, simptomatologija koju tumor uzrokuje nije uzrokovana malignim histološkim karakteristikama kao u većine neoplastičnih bolesti, nego kritičnom intrakranijskom lokalizacijom (3).

1.1. Epidemiologija

Meningeomi su najčešći tip tumora u iznimno raznolikoj skupini primarnih novotvorina mozga te čine između 13 i 36 % svih intrakranijskih tumora. Njihova incidencija raste s dobi, a imaju tendenciju javljanja između 40. i 60. godine života. Niska je pojavnost meningeoma kod djece i adolescenata, gdje čine samo 2,2 % tumora središnjeg živčanog sustava uz visoku učestalost agresivnih patohistoloških podtipova (2, 4, 5).

Meningeomi se javljaju 2 do 3 puta češće kod žena nego kod muškaraca, po čemu se izdvajaju od većine intrakranijskih tumora koji su učestaliji kod muškaraca. Godišnja incidencija kod žena iznosi 2 do 7 na 100 000, odnosno kod muškaraca 1 do 5 na 100 000 (6).

1.2. Etiologija

S obzirom na benignu prirodu meningeoma, istraživanja u području njihove etiologije zaostajala su za onima usmjerenim proučavanju malignijih intrakranijskih neoplazmi. Prva ozbiljna hipoteza s temom etiologije meningeoma pojavljuje se 1922. godine i to kod samog oca neurokirurgije, Harveya Cushinga. On za vrijeme svojih predavanja na sveučilištu Harvard navodi kako uočava povezanost između traume lubanje i pojavnosti meningeoma na mjestu ozljede nekoliko godina kasnije (7). Danas ta hipoteza nije široko prihvaćena,

primarno zbog kontradikcije s činjenicom kako su ti tumori višestruko češći kod žena kod kojih je trauma glave u pravilu rjeđa nego kod muškaraca (8, 9).

Dokazani rizični faktori za nastanak meningeoma uključuju visoke doze ionizirajućeg zračenja i genetsku predispoziciju (10). Važna je i povezanost meningeoma sa spolnim hormonima jer određeni dio tih tumora eksprimira estrogenske, progesteronske i androgene receptore. Najučestalija je ekspresija progesteronskih receptora koji su prisutni u gotovo svim benignim meningeomima, a znatno rjeđe u malignim. Iz takve raspodjele progesteronskih receptora proizlazi njihova potencijalna povezanost s povoljnijim ishodom i prognozom liječenja. Tumorska ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora, ali i promjena veličine tumora u lutealnoj fazi menstrualnoga ciklusa i u trudnoći, objašnjava visoku incidenciju meningeoma kod žena (10, 11). Drugi su mogući etiološki faktori u nastanku meningeoma virusne infekcije, pretilost, karcinom dojke i alergijske bolesti (11 - 13).

1.3. Patohistologija

Meningeomi su u 90 do 95 % slučajeva spororastući, neinvazivni tumori koji se prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije ubrajaju u skupinu patohistološki benignih tumora (stupanj I). Znatno su rjeđi patohistološki oblici povezani s većim proliferacijskim potencijalom, tj. atipični (5 do 7 %) i anaplastični meningeomi (2 %) (14). Atipični meningeomi (stupanj II) definirani su kao tumori povećane mitotske aktivnosti i povećane celularnosti s atipijom stanica, pojavom malih stanica uz visok omjer jezgra / citoplazma i prisutnost fokalne nekroze. Anaplastični meningeomi (stupanj III) imaju izrazito jasne citološke znakove malignosti i patohistološki izgled sličan sarkomu, karcinomu ili melanomu (15).

Makroskopski, svi meningeomi pokazuju određene sličnosti. Uvijek su vezani uz duru, čvorasta su izgleda i bijelo-sive boje, a tkivo mozga samo komprimiraju i iznimno rijetko u njega urastaju. U početku su to diskretni inkapsulirani tumori, ali kako rastu tako komprimiraju moždanu supstanciju izazivajući različite simptome. Neki su vrlo maleni, pa su slučajan nalaz pri obdukciji. Drugi mogu narasti do goleme veličine zauzimajući i više od šestine volumena endokranija. Većinom su okruglasti i, kako rastu, ravnomjerno se utiskuju u

mozak, dok ponekad imaju pločast izgled i mogu pokrivati površinski dio mozga (*meningeoma en plaque*) (16, 17).

Uz česte kalcifikate koji se nalaze u tim tumorima, drugo svojstvo koje može izazvati sumnju na meningeom jest njihova sklonost podražaju osteoblasta na stvaranje nove kosti, odnosno nastanak hiperostoze. Važno je spomenuti kako zahvaćenost kosti nije sama po sebi znak malignosti jer pravi maligni tumor prodire u kost osteoklastički, a ne izaziva osteoblastičku proliferaciju, kao što je to obično slučaj kod meningeoma (18, 19). Hiperostoza kosti u blizini meningeoma, osim radiološkog značaja u dijagnostici, izlazi iz kliničkih okvira i u mnogim slučajevima ima ulogu u antropološkim studijama kao dokaz prisutnosti meningeoma u prapovijesnim vremenima (20).

1.4. Anatomija lubanjskog svoda

Lubanjski svod (*calvaria*) tvore ljuska frontalne kosti, obje parijetalne kosti, ljuska okcipitalne kosti te ljuska temporalne kosti. Međusobno su povezane vezivnim spojevima koje nazivamo šavovima (*sutura*), specifičnim za pločaste kosti lubanje. Kosti svoda lubanje s vanjske strane obložene su tkivima oglavka (*epicranium*), gdje temeljne slojeve predstavljaju koža, potkožni sloj, *galea aponeurotica*, rahlo vezivno tkivo i vanjski periost kostiju. Područje lubanjskoga svoda dobro je prokrvljeno i bogato inervirano te zahtjeva oprez pri kirurškom liječenju s ciljem očuvanja neurovaskularnih struktura (21, 22).

Unutarnju površinu kostiju svoda, ali i kostiju baze lubanje oblaže vezivna ovojnica koja morfološki i funkcionalno nalikuje na periost. To je vanjski (periostalni) list tvrde moždane ovojnice ili *dure mater*. Odnos *dure mater* s kostima lubanje različit je u pojedinim dijelovima lubanjske baze i svoda. U području baze lubanje, šavova lubanjskih kostiju i gornje uzdužne brazde, periostalni list čvrsto je priljubljen uz kost. Na ostalim dijelovima svoda ovojnicu možemo odljuštiti, posebno u području zvanom Marchantova zona odljepljivanja, koja seže od stražnjeg ruba malih krila klinaste kosti do oko 2 cm ispred unutarnje zatiljne izbočine (*protuberantia occipitalis interna*) (22, 23).

Unutarnji ili meningealni list tvrde moždane ovojnice diskontinuirano oblaže s unutarnje strane periostalni list, a preko virtualnog subduralnog prostora u izravnom je odnosu s

paučinastom ovojnicom (*arachnoidea*). Meningealni list svojim podvostručenjima tvori pregrade unutar lubanjske šupljine koje anatomske razdvajaju dijelove mozga, imajući ujedno i zaštitnu ulogu. *Tentorium cerebelli* i *diaphragma sellae* vodoravna su podvostručenja meningealnog lista koja su funkcionalno povezana s bazom lubanje. Stoga se i novotvorine navedenih struktura ubrajaju u meningeome baze lubanje. U mediosagitalnoj ravnini smještena su dva podvostručenja, *falx cerebri* i *falx cerebelli*. *Falx cerebri* odjeljuje moždane polutke pružajući se u uzdužnom procjepu mozga, *fissura longitudinalis cerebri*. Razlikujemo njegov gornji, konveksni rub, koji se hvata uz kost, te donji, konkavni rub, koji je slobodan i pruža se uz *corpus callosum*. *Falx cerebelli* odjeljuje polutke malog mozga. Svojim gornjim krajem pristupa na donju stranu tentorija malog mozga, dok sa suprotne strane doseže do stražnjega kraja velikog zatiljnog otvora (*foramen magnum*) (22 - 24).

Na mjestima razdvajanja meningealnih listova spomenutih podvostručenja nastaju sinusi tvrde moždane ovojnice. To su venski kanali koji sakupljaju krv iz lubanjske šupljine i to iz: mozga i njegovih ovojnica, kostiju lubanje, orbite i unutaršnjeg uha. U stijenci duralnih sinusa nema mišića te se krvarenje iz sinusa ne može prekinuti retrakcijom zidova sinusa nego samo kirurškim zahvatom. *Sinus sagittalis superior*, *sinus sagittalis inferior*, *sinus rectus* i *confluens sinuum* značajni su anatomske entiteti u kirurgiji tumora lubanjskog svoda s obzirom na to da sami mogu biti mjesto ishodišta meningeoma te regije, a meningeomi iz susjednih dijelova dure koji svojom propagacijom zahvaćaju spomenute sinuse, uzrokuju specifičnu simptomatologiju i komplikacije. Njihova blizina tumoru ili u težem slučaju zahvaćenost tumorom, često kompliciraju kirurški zahvat, uzrokuju ozbiljne operacijske i poslijeoperacijske komplikacije (21, 24).

1.5. Lokalizacija meningeoma

Meningeomi nastaju iz arahnoidnih stanica, ali svoje ishodište imaju u području tvrde moždane ovojnice. Naime, *villi arachnoideales* venskih sinusa mjesta su gdje u normalnim okolnostima arahnoidno tkivo invaginira duru, a ektopične arahnoidne stanice mogu se pronaći u samoj duri. Pretpostavlja se kako meningeomi nastaju upravo iz takvih invaginacija i ektopija (17). Sukladno s tim, najčešće je sjelo meningeoma parasagitalno područje konveksiteta, nakon čega slijedi *falx cerebri*, lateralni aspekti konveksiteta, kavernozni sinus, *tuberculum sellae*, olfaktorna brazda, *foramen magnum* i tentorij. Skupini meningeoma

lubanjskog svoda pripadaju tumori s hvatištem u parasagitalnom području, u području falksa i ostatka konveksiteta. Rijetki, intraventrikulski meningeomi nastaju od dijelova arahnoidne koja sudjeluje u formiranju koroidnog pleksusa (*pl. chorioideus*) (2).

1.6. Klinička slika i dijagnostika

Interpretacija simptomatologije meningeoma s obzirom na njihovu lokalizaciju fascinantno je kompleksna i iskorištava potencijal neurološkog kliničkog pregleda do njegovog maksimuma. Brojne kombinacije lokalizacija, veličine i oblika tumora, slučajevi multiplih tumora i varijacije u agresivnosti prema susjednim anatomskim strukturama uzrokuju širok spektar kliničkih manifestacija. Simptomi koji se javljaju nespecifični su, a stupanj njihove izraženosti može varirati od blagih, gotovo neprimjetnih tegoba do najhitnijih i letalnih stanja (6). Među najučestalije ubrajaju se glavobolja rastućeg intenziteta, neurološki ispadi, žarišni epileptički napadaji, poremećaji govora, poremećaji vida, poteškoće koncentracije i poremećaji svijesti (6, 25).

Široka raspoloživost suvremene neuroradiološke obrade danas olakšava dijagnostiku meningeoma u sve ranijim fazama bolesti i na sreću sve manje oboljelih nosi teret potpuno razvijene kliničke slike. Dijagnostičke metode oslikavanja uključuju računalnu tomografiju (engl. *Computed Tomography*, CT) i magnetnu rezonanciju (MR) mozga (26, 27). Kako su ti tumori u pravilu dobro prokrvljeni, potrebno je učiniti i angiografsko oslikavanje (CT angiografija ili digitalna subtrakcijska angiografija – DSA). Konačna dijagnoza zbroj je kvalitetne anamneze, detaljnog kliničkog pregleda, neuroradioloških metoda oslikavanja i patohistološke dijagnoze (6, 28).

1.7. Liječenje i prognoza

Stanley Robbins, bostonski liječnik i glasoviti autor iz područja patologije, napisao je: „Srce neurokirurga, koje je toliko često očajno kod drugih tumora mozga, veselo zakuca kad naiđe na meningeom“ (29). I zaista, već desetljećima liječenje meningeoma nerijetko je vrlo uspješno i temelji se na kirurškoj eksciziji tumorskog tkiva. Bolesnici s manjim, asimptomatskim tumorima mogu se samo promatrati (6). Uloga radioterapije u liječenju

meningeoma kontroverzna je, te se može koristiti u slučaju atipičnih, anaplastičnih i recidivirajućih tipova tumora, a u liječenju se koristi i hormonska terapija te kemoterapija (30 - 32). Ipak, kirurško liječenje osnova je svakog sustavnog liječenja meningeoma (6).

Simpson je 1957. godine klasificirao opsežnost resekcije meningeoma u 5 stupnjeva i dokazao korelaciju između recidiva tumora i opsežnosti kirurškog uklanjanja. Njegova studija predlaže uklanjanje tumora u cijelosti s njegovim duralnim pripojem i dijelovima zahvaćene kosti (stupanj I.). U kompliciranijim slučajevima moguće je ukloniti cijeli tumor uz koagulaciju njegovog duralnog pripoja (stupanj II.), dok su manje agresivni zahvati bez obrade duralnog pripoja (stupanj III.), parcijalna resekcija tumora (stupanj IV.) i jednostavna dekompresija (stupanj V.), što je povezano s čestim recidivima (33). Razvoj neurokirurških tehnika, ponajviše mikroneurokirurgije, pridonosi iznimno visokim mogućnostima i kvaliteti obrade onih tumora koji su prije, zbog svoje lokalizacije ili veličine bili teško uklonjivi. Yaşargil koji je mikrokirurgiju uveo u svakodnevnu neurokiruršku praksu time radi izniman doprinos i upravo zbog toga mnogi ga smatraju ocem moderne neurokirurgije (34).

Kognitivni i fokalni neurološki deficiti imaju velik utjecaj na život osobe ponekad i mnogo godina nakon operacije meningeoma, bez obzira na histološki tip i stupanj malignosti tumora. Gubitak pamćenja, apatija, poteškoće s koncentracijom i promjene osobnosti mogu uvelike narušiti kvalitetu života. Operacije u blizini tzv. tihih područja mozga (engl. *silent areas*) mogu pridonijeti kognitivnom deficitu (35, 36). Manje su poznate i slabo istražene posljedice radioterapije i dugogodišnje antiepileptične terapije kod osoba s meningeomom. Rjeđe rabljena terapijska opcija, kemoterapija, povezuje se s limfomom, leukemijom, solidnim tumorima, plućnom fibrozom, neplodnošću i otkazivanjem bubrega (37).

Određeni istraživači preispitali su Simpsonovu studiju pozivajući se na činjenicu da je objavio rezultate nakon samo 13,5 godina praćenja ispitanika, ali ipak uz dramatičan razvoj radioloških metoda, histološke analize, biokemijskih i genetičkih testiranja, Simpsonov stupanj opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora i danas ostaje najvažniji prediktivni faktor recidiviranja meningeoma, ali i konačnog ishoda i prognoze liječenja (38, 39).

Ostali prognostički čimbenici povezani ishodom i prognozom liječenja te recidivom tumora jesu lokalizacija tumora, patohistološki stupanj, funkcijski status bolesnika, dob i spol. Dodatni su prediktivni faktori recidiva tumora veličina tumora, mitotski indeks i specifični

histološki podtipovi (papilarni i hemangiopericitični) (40). Pet godina nakon operacije u 20 do 40 % slučajeva može doći do recidiva meningeoma. U slučaju atipičnih i malignih tumora, recidivi se javljaju već tijekom prve godine nakon potpune kirurške resekcije (Simpsonov stupanj I. i II.), a u njihovom slučaju stupanj agresivnosti i prognoziranje tijeka bolesti moguće je procijeniti i različitim biološkim i genetičkim markerima (41).

Prognoza je kod većine meningeoma dobra. Velike studije opisuju serije ispitanika s petogodišnjim preživljenjem većim od 80 %, postotak desetogodišnjeg preživljenja iznosi 74 do 79 %, a kod onih pojedinaca kod kojih je prošlo 15 godina od dijagnoze bolesti 70 %. U usporedbi s današnjim rezultatima, Eisenhardt, američka neuropatologinja i Cushingova suradnica, navodi petogodišnje preživljenje od 59 % između 1935. i 1960. (1, 6, 42).

2. HIPOTEZA

Spol bolesnika, životna doba i stanje svijesti pri prijemu, lokalizacija tumora, opsežnost kirurškog uklanjanja te patohistološki stupanj tumora povezani su s ishodom liječenja meningeoma lubanjskog svoda.

3. CILJ

Cilj je istraživanja ispitati postoji li povezanost između demografskih čimbenika (spol i dob), stanja svijesti bolesnika, lokalizacije tumora, opsežnosti kirurškog uklanjanja (Simpsonov stupanj) i patohistološkog stupnja tumora i ishoda liječenja meningeoma lubanjskog svoda.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (43).

4.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni svi bolesnici s dijagnosticiranim meningeomom lubanjskog svoda kirurški liječeni u Klinici za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2015. godine.

Istraživanje je provedeno tijekom lipnja i srpnja 2016. godine uz odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

4.3. Metode

Podatci ispitanika preuzeti su iz povijesti bolesti pohranjenih u pismohrani Klinike za neurokirurgiju KBC-a Osijek. Istraživani su sljedeći parametri: spol, dob i stanje svijesti bolesnika pri prijemu, lokalizacija tumora, opsežnost kirurškog uklanjanja (Simpson), patohistološki stupanj tumora i ishod liječenja.

Za procjenu stanja svijesti ispitanika rabljena je Glasgowska ljestvica kome (engl. *Glasgow Coma Scale*, GCS) koja se temelji na dodjeli bodova prema uspješnosti odgovora na određeni podražaj, odnosno određuje se najbolji očni, motorni i verbalni odgovor, a raspon mogućih bodova iznosi od 3 (duboka koma) do 15 (puna, očuvana svijest) (44). Simpsonovo stupnjevanje rabljeno je za procjenu opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora, a sastoji se od pet stupnjeva koji redom uključuju: potpuno makroskopsko uklanjanje tumora zajedno s njegovim duralnim pripojem (Simpson I.), uklanjanje tumora u cijelosti s koagulacijom duralnog pripoja (Simpson II.), potpuno uklanjanje tumora bez uklanjanja duralnog pripoja

(Simpson III.), djelomično uklanjanje tumora (Simpson IV.) i jednostavna dekompresija tumora s biopsijom ili bez biopsije (Simpson V.) (33).

Ishod liječenja ispitanika određen je pri otpustu iz Klinike pomoću dvije ljestvice za procjenu funkcionalnog statusa bolesnika. Glasgowska ljestvica ishoda (engl. *Glasgow Outcome Scale*, GOS) procjenjuje ishod liječenja putem kategorija od 1 do 5, gdje kategorija 1 predstavlja smrt bolesnika, a kategorija 5 dobar oporavak uz sposobnost samostalnog obavljanja svakodnevnih aktivnosti (45). Karnofskyjeva ljestvica procjenjuje opće tjelesno stanje bolesnika i razinu obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Temelji se na određivanju Karnofskyjevog indeksa (engl. *Karnofsky Performance Index*, KPI) koji ima ukupni raspon od 0 (smrt) do 100 (normalna svakodnevna aktivnost, nema znakova bolesti) bodova (46).

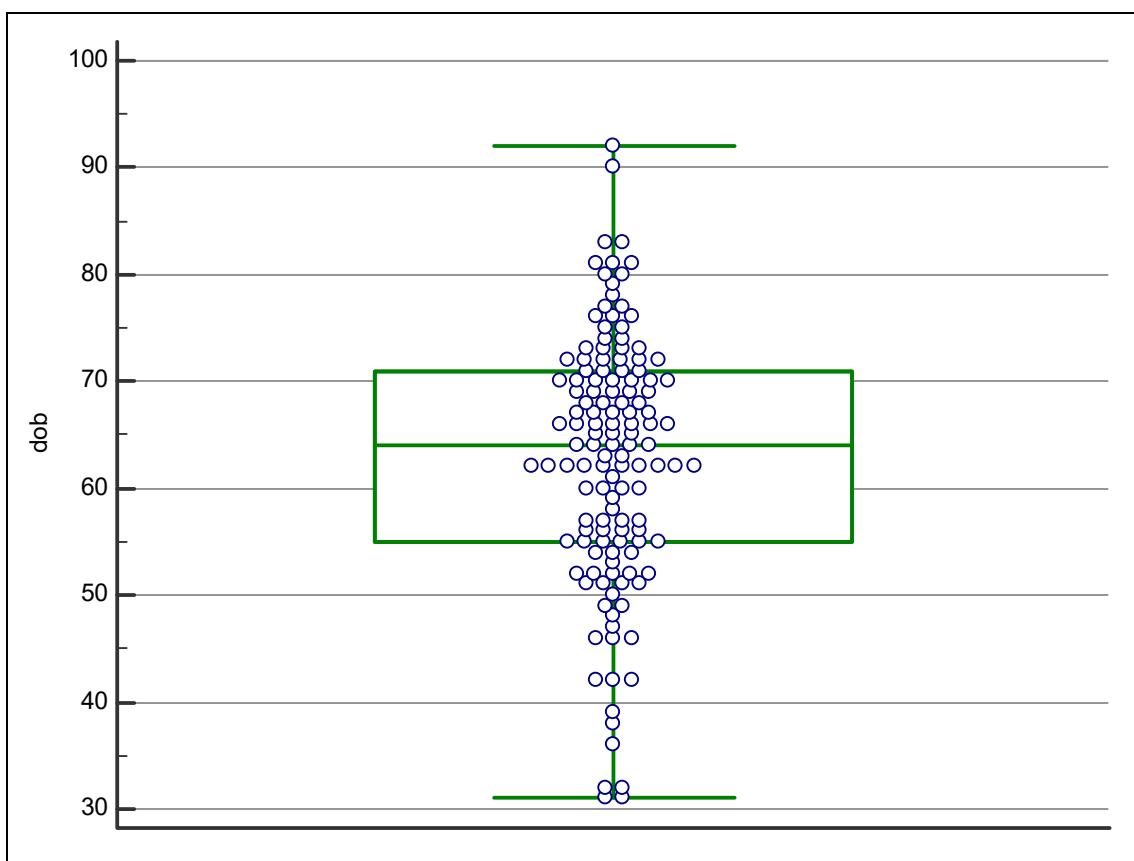
4.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički su podatci opisani medijanom i interkvartilnim rasponom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Usporedba između dviju skupina numeričkih varijabli testirana je neparametrijskim Mann-Whitneyjevim testom te između više skupina Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost numeričkih i ordinalnih varijabli ocijenjena je Kendallovim τ koeficijentom. Razlike ili povezanost kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom ili po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Sve su p vrijednosti dvostrane, a razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$ (47). Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 15.11.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium).

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 134 ispitanika. Statistički je značajno više bilo ispitanika ženskog spola, njih 96 (71,6 %) u usporedbi s 38 (28,4 %) ispitanika muškog spola (χ^2 test, $p < 0,001$).

Medijan dobi ispitanika iznosio je 64,0 godine uz interkvartilni raspon od 55,0 do 71,0 godina. Najmlađi ispitanik imao je 31,0 godinu, a najstariji 92,0 godine (Slika 1.).



Slika 1. Razdioba ispitanika prema dobi (N = 134)

Nije utvrđena značajna povezanost između spola ispitanika i pojedinih promatranih obilježja, odnosno nema značajne razlike u patohistološkom stupnju tumora (Mann-Whitneyjev test, $p = 0,080$), stanju svijesti (Mann-Whitneyjev test, $p = 0,593$) te ishodu liječenja, KPI

(Mann-Whitneyjev test, $p = 0,551$) i GOS-u (Mann-Whitneyjev test, $p = 0,787$), između ispitanika ženskoga i muškoga spola (Tablica 1.).

Tablica 1. Povezanost spola ispitanika s promatranim obilježjima

Obilježje	Ženski spol (N = 96)	Muški spol (N = 38)	p*
Patohistološki stupanj [medijan (interkvartilni raspon)]	1,0 (1,0 - 1,0)	1,0 (1,0 - 1,3)	0,080
GCS [†] [medijan (interkvartilni raspon)]	15,0 (15,0 - 15,0)	15,0 (14,8 - 15,0)	0,593
KPI [‡] [medijan (interkvartilni raspon)]	80,0 (60,0 - 100,0)	80,0 (67,5 - 90,0)	0,551
GOS [§] [medijan (interkvartilni raspon)]	5,0 (4,0 - 5,0)	5,0 (4,0 - 5,0)	0,787

*Mann-Whitneyjev test; †GCS – Glasgowska ljestvica kome; ‡ KPI – Karnofskyjev indeks; §GOS – Glasgowska ljestvica ishoda

Statistički je značajna povezanost dobi s pokazateljima ishoda, KPI-em (Kendallov $\tau = -0,221$, $p < 0,001$) i GOS-om (Kendallov $\tau = -0,237$, $p < 0,001$). Nije pronađena značajna razlika u patohistološkom stupnju tumora (Kendallov $\tau = 0,020$, $p = 0,738$) i stanju svijesti (Kendallov $\tau = -0,098$, $p = 0,093$) između ispitanika različite životne dobi (Tablica 2.).

Promatranjem povezanosti stanja svijesti ispitanika i konačnog ishoda liječenja utvrđena je značajna povezanost stanja svijesti s pokazateljima ishoda, KPI-em (Kendallov $\tau = 0,353$, $p < 0,001$) i GOS-om (Kendallov $\tau = 0,333$, $p < 0,001$) (Tablica 2.).

Tablica 2. Povezanost dobi i stanja svijesti ispitanika s konačnim ishodom liječenja

Obilježje	Ishod liječenja	Kendallov τ	p*
Dob	KPI [†]	-0,221	< 0,001
	GOS [‡]	-0,237	< 0,001
	Patohistološki stupanj	0,020	0,738
	GCS [§]	-0,098	0,093
GCS [§]	KPI [†]	0,353	< 0,001
	GOS [‡]	0,333	< 0,001

*Kendallov τ ; [†]KPI – Karnofskyjev indeks; [‡]GOS – Glasgowska ljestvica ishoda; [§]GCS – Glasgowska ljestvica kome

Statistički značajno najčešća lokalizacija tumora jest konveksitet (χ^2 test, $p < 0,001$), a razdioba svih lokalizacija tumora prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Razdioba lokalizacije tumora

Lokalizacija tumora	Ispitanici [N (%)]	p*
Falks	10,0 (7,5)	< 0,001
Interventrikulski	1,0 (0,7)	
Konveksitet	80,0 (59,7)	
Multipli	10,0 (7,5)	
Parasagitalno	33,0 (24,6)	
Ukupno	134,0 (100,0)	

* χ^2 test

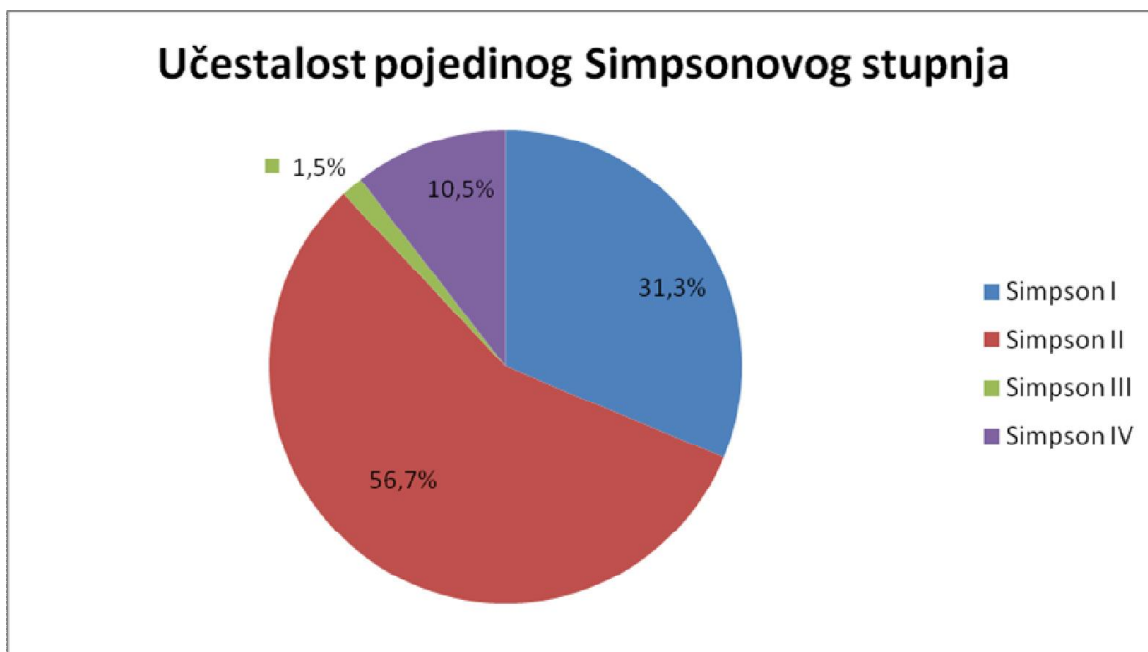
Utvrđena je značajna povezanost lokalizacije tumora s pokazateljima ishoda liječenja, KPI-em (Kruskal-Wallisov test, $p = 0,049$) i GOS-om (Kruskal-Wallisov test, $p = 0,033$) (Tablica 4).

Tablica 4. Povezanost lokalizacije tumora i ishoda liječenja

Lokalizacija tumora (Broj ispitanika)	KPI [†] [medijan (interkvartilni raspon)]	GOS [‡] [medijan (interkvartilni raspon)]
Falks (N = 10)	70,0 (50,0 - 100,0)	5,0 (4,0 - 5,0)
Interventrikulski (N = 1)	0,0 (0,0 - 0,0)	1,0 (1,0 - 1,0)
Konveksitet (N = 80)	90,0 (70,0 - 100,0)	5,0 (4,0 - 5,0)
Multipli (N = 10)	65,0 (60,0 - 82,5)	4,5 (4,0 - 5,0)
Parasagitalno (N = 33)	70,0 (60,0 - 90,0)	5,0 (4,0 - 5,0)
p [*]	0,049	0,033

*Kruskal-Wallisov test; †KPI – Karnofskyjev indeks; ‡GOS – Glasgowska ljestvica ishoda

Prosječna vrijednost Simpsonovog stupnja opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora iznosila je 2,0 stupnja (interkvartilni raspon od 1,0 do 2,0 stupnja) s ukupnim rasponom od 1,0 do 4,0 stupnja. Simpsonov stupanj I. opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora postignut je kod 42 (31,3 %) ispitanika, stupanj II. kod 76 (56,7 %), stupanj III. kod 2 (1,5 %), a stupanj IV. kod 14 (10,5 %) ispitanika (Slika 2.).



Slika 2. Učestalost pojedinog Simpsonovog stupnja opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora

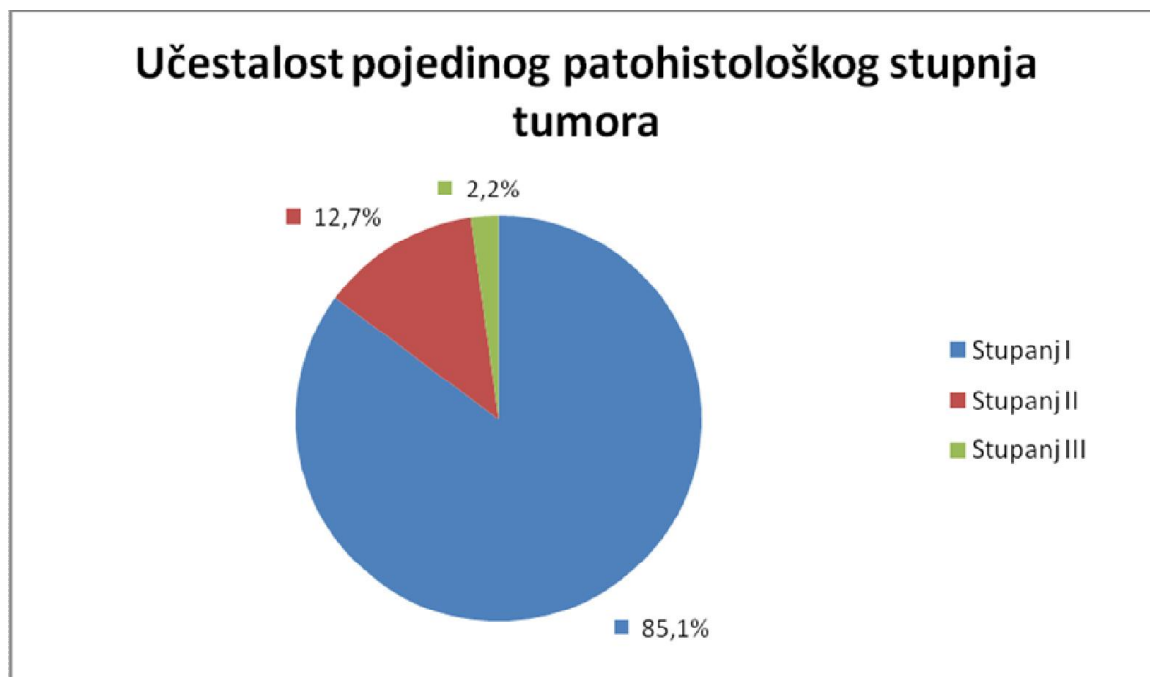
Povezanost ishoda liječenja i Simpsonovog stupnja opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora bila je značajna, odnosno Simpsonov stupanj bio je povezan s KPI (Kendallov $\tau = -0,294$, $p < 0,001$) i GOS (Kendallov $\tau = -0,228$, $p < 0,001$) pokazateljima ishoda (Tablica 5.).

Tablica 5. Povezanost opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora i patohistološkog stupnja tumora s konačnim ishodom liječenja

Obilježje	Ishod liječenja	Kendallov τ	p^*
Simpsonov stupanj opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora	KPI [†]	-0,294	< 0,001
	GOS [‡]	-0,228	< 0,001
Patohistološki stupanj tumora	KPI [†]	-0,092	0,114
	GOS [‡]	-0,122	0,036

*Kendallov τ ; [†]KPS – Karnofskyjev indeks; [‡]GOS – Glasgowska ljestvica ishoda

Od ukupnog uzorka ispitanika njih 114 (85,1 %) imalo je patohistološki benigni oblik tumora (stupanj I), atipični oblik (stupanj II) imalo je 17 (12,7 %) ispitanika, a anaplastični oblik (stupanj III) bio je prisutan kod 3 (2,2 %) ispitanika (Slika 3.).



Slika 3. Učestalost pojedinog patohistološkog stupnja tumora

Nije utvrđena povezanost KPI vrijednosti i patohistološkog stupnja tumora (Kendallov $\tau = -0,092$, $p = 0,114$). Značajna je povezanost GOS ocjena ishoda liječenja i patohistološkog stupnja tumora (Kendallov $\tau = -0,122$, $p = 0,036$) (Tablica 5.).

6. RASPRAVA

Provedeno je istraživanje presječnoga tipa s ciljem evaluacije potencijalnih čimbenika koji utječu na ishod kirurškog liječenja meningeoma lubanjskog svoda, odnosno proučavan je utjecaj spola, dobi i stanja svijesti ispitanika pri prijemu te lokalizacije tumora, opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora i patohistološkog stupnja tumora na konačni ishod liječenja određen GOS i KPI vrijednostima. Svi ispitanici uključeni u istraživanje liječeni su u Klinici za neurokirurgiju KBC-a Osijek.

Od ukupno 134 ispitanika, značajno je više bilo ispitanica ženskog spola (71,6 %) u usporedbi s ispitanicima muškog spola (28,4 %). Meningeomi se karakteristično učestalije pojavljuju kod žena, a navedeni rezultat korelira s rezultatima drugih istraživanja (2, 4 - 6).

Prosječna dob ispitanika iznosila je 64,0 godine, najmlađi ispitanik imao je 31 godinu, a najstariji 92 godine (Slika 1.). Specifična dobna raspodjela ispitanika također je karakteristično obilježje meningeoma i korelira s navodima iz literature (4 - 6, 48). Iz raspona dobi ispitanika uključenih u naše istraživanje može se uočiti kako u istraživanom uzorku nije bilo ispitanika dječje i adolescentne dobi. Meningeomi se iznimno rijetko pojavljuju u navedenim dobnim skupinama, ali ipak čine i do 2,2 % ukupnog broja svih tumora središnjeg živčanog sustava (49). Potpuni izostanak ispitanika dječje i adolescentne dobi u našem istraživanju moguća je posljedica nedovoljno velikog uzorka ispitanika.

Promatranjem utjecaja spola ispitanika na konačni ishod liječenja (GOS i KPI) nije utvrđena značajna povezanost. Također, nije bilo značajne razlike u stanju svijesti pri prijemu (GCS) između ispitanika muškoga i ženskoga spola (Tablica 1.). Nekoliko studija objavljuje podatke o lošijem ishodu liječenja meningeoma kod bolesnika muškoga spola, što se objašnjava većom pojavnosti patohistološki agresivnijih tipova meningeoma kod muškaraca (50 - 52). U našem istraživanju nije utvrđena poveznica između spola ispitanika i patohistološkog stupnja tumora, tj. nije postojala razlika u patohistološkoj agresivnosti meningeoma između ispitanika različitoga spola. Dio istraživača dijeli mišljenje kako je razlog oprečnih rezultata u ispitivanju utjecaja spola ispitanika na ishod liječenja posljedica relativno malog udjela agresivnijih formi meningeoma s obzirom na ukupni broj tih tumora, ali i malog udjela ispitanika muškoga spola u ukupnom uzorku ispitanika, kao i u nedovoljno opsežnim istraživanim skupinama ispitanika koje se mahom temelje na pojedinačnim serijama (53, 54).

Utvrđena je značajna povezanost dobi ispitanika s pokazateljima ishoda liječenja uz negativni koeficijent korelacije (Tablica 2.), tj. starija životna dob ispitanika bila je povezana s lošijim ishodom liječenja. Budući da rezultatima ovog istraživanja nije utvrđena povezanost između patohistološkog stupnja tumora i životne dobi ispitanika (Tablica 2.), lošiji ishod liječenja kod osoba starije životne dobi može se objasniti drugim čimbenicima kao što su komorbiditeti, općenito smanjena prilagodba organizma i sporiji oporavak nakon operacije kod osoba starije životne dobi (50, 51, 55). Kada bi se pokazatelji ishoda liječenja analizirali nakon duljeg razdoblja proteklog od kirurškog liječenja, moguće je da bi razlika između pojedinih dobnih skupina bila manja.

Nije bilo značajne razlike u stanju svijesti (GCS) između ispitanika različite životne dobi. Budući da se radi o stanju svijesti ispitanika prije operacije, takav je rezultat vjerojatno posljedica same dinamike razvoja kliničke slike tog spororastućeg tumora koja navodi bolesnike na posjet liječniku u sličnim fazama bolesti, neovisno o dobi. Također, široka pristupačnost dijagnostičkih metoda oslikavanja razlog je sve rjeđe učestalosti kasno prepoznatih slučajeva s potpuno razvijenom kliničkom slikom (6, 27).

Stanje svijesti ispitanika prije kirurškog liječenja značajno je utjecalo na konačni ishod, a ispitanici očuvanog stanja svijesti, odnosno boljeg kliničkog stanja pri prijemu, imali su povoljniji ishod liječenja. Nedvojbeno je kako postoji povećan rizik operacijskih i poslijeoperacijskih komplikacija kod bolesnika s razvijenom kliničkom slikom, pogotovo u slučajevima gdje je došlo do značajnog poremećaja svijesti. U toj skupini oboljelih čest je nalaz izrazito velikih tumora koji uvjetuju opsežnije i kompliciranije kirurške zahvate nakon kojih rezultati liječenja teško mogu biti jednako uspješni (6, 27, 56).

Od promatranih lokalizacija tumora svoda lubanje (Tablica 3.) značajno je najčešća bila konveksitet (59,7 %), nakon kojega slijede parasagitalno smješteni tumori (24,6 %), falks (7,5 %), multipli tumori (7,5 %) i intraventrikulski smješteni tumori (0,7 %). Stafford i suradnici (48) u velikoj seriji od 581 ispitanika opisuju znatno veću učestalost parasagitalno lokaliziranih tumora u usporedbi s konveksitetom, što nije u skladu s rezultatima našega istraživanja. Činjenica je da određene studije (55, 57) skupinu parasagitalnih meningeoma pridružuju tumorima smještenim u području konveksiteta bez diferenciranja tih dviju lokalizacija, što nas dovodi do pretpostavke da je povećan udio tumora konveksiteta u našem istraživanju rezultat takve prakse u kliničkom radu. Učestalost multiplih i intraventrikulski

smještenih meningeoma u potpunoj je korelaciji s navodima iz dostupne literature (51, 55, 57).

Lokalizacija tumora značajno je utjecala na pokazatelje ishoda liječenja (Tablica 4.). Najuspješniji ishod liječenja zabilježen je kod tumora konveksiteta, nakon kojih slijede tumori smješteni u području falksa i parasagitalno. Morkoff i suradnici (58) u svom su istraživanju proučavali konveksitetne meningeome na uzorku od 163 ispitanika s ciljem utvrđivanja ishoda liječenja i postotka recidiva tumora. Uočili su vrlo povoljan ishod liječenja koji je uvjetovan samom lokalizacijom u području konveksiteta koja omogućava potpuno kirurško uklanjanje tumora bez ugrožavanja vitalnih neurovaskularnih struktura. Recidiv tumora bio je znatno niži od očekivanih recidiva drugih lokalizacija, što je također rezultat povoljne lokalizacije i bolje mogućnosti potpunog kirurškog uklanjanja tumora. Rezultati našeg istraživanja koreliraju s tim istraživanjem.

Intraventrikulska lokalizacija tumora bila je povezana s daleko najlošijim ishodom liječenja koji je rezultat teško pristupačne lokalizacije, uslijed čega se teško postiže potpuna resekcija tumora zbog anatomskih karakteristika ishodišta meningeoma (59). U našem istraživanju vrlo nepovoljan ishod liječenja vjerojatno je i posljedica samoga uzorka jer je od ukupnog uzorka ispitanika samo jedan imao meningeom smješten u moždanim klijetkama. Multipli meningeomi imali su samo nešto lošiji ishod liječenja u usporedbi s konveksitetnim meningeomima. Takav povoljan ishod liječenja multiplih meningeoma u skladu je s podacima iz literature, a objašnjava se poznatom patohistološki većinom dobroćudnom prirodom tih tumora (60).

Simpsonov stupanj opsežnosti uklanjanja tumora jedan je od ključnih čimbenika ishoda liječenja, ali i pojave recidiva tumora. Lokalizacija tumora izravno utječe na stupanj kirurškog uklanjanja, odnosno uvjetuje opsežnost kirurškog liječenja (58, 61). U našem istraživanju utvrđena je značajna povezanost između Simpsonovog stupnja uklanjanja tumora i ishoda liječenja (Tablica 5.), a ispitanici kod kojih je postignuta potpuna tumorska resekcija imali su povoljniji ishod liječenja. Najučestalije je bilo potpuno uklanjanje tumora s resekcijom ili koagulacijom hvatišta na tvrdoj moždanoj ovojnici. Takav je rezultat u skladu s podacima iz literature i objašnjava se anatomske povoljnom lokalizacijom koja umanjuje složenost kirurškog liječenja (48, 50).

Meningeomi su većinom benigni tumori pa je tako i u našem istraživanju od ukupnog uzorka ispitanika njih 85,1 % imalo patohistološki benigni oblik. Atipičnih je tumora bilo 12,7 %, a anaplastičnih 3,2 %. Hasseleid i suradnici (50) proveli su istraživanje o konveksitetnim meningeomima na uzorku od 391 ispitanika. Od ukupnog uzorka benignih tumora bilo je 90,3 %, atipičnih 5,6 %, a anaplastičnih 4,1 %, što je u skladu s našim istraživanjem. Također su proučavali utjecaj patohistološkog stupnja tumora na petogodišnje preživljenje ispitanika te su utvrdili značajnu povezanost istraživanih varijabli. U našem istraživanju utvrđena je značajna povezanost pokazatelja ishoda liječenja temeljena na GOS vrijednostima i patohistološkog stupnja tumora (Tablica 5.). Ispitanici s patohistološki agresivnijim tipovima meningeoma imali su lošiji ishod liječenja (GOS). Međutim, nije utvrđena korelacija između patohistološkog stupnja tumora i pokazatelja ishoda liječenja temeljenog na KPI vrijednostima, iako su se oba pokazatelja ishoda liječenja (GOS i KPI) određivala u isto vrijeme, tj. pri otpustu iz Klinike. Navedeno je vjerojatno posljedica različitoga raspona ocjena dviju ljestvica u kombinaciji s veličinom uzorka. Naime, Glasgowskom ljestvicom ishoda dodjeljuju se ocjene u ukupnom rasponu od 1 do 5, dok je raspon Karnofskyjeve ljestvice značajno veći i može imati vrijednosti od 0 do 100 (45, 46). Kombinacija nedovoljnog uzorka ispitanika s velikim brojem mogućih vrijednosti Karnofskyjeve ljestvice vjerojatno je objašnjenje nepostojanja statistički značajne korelacije između patohistološkog stupnja tumora i KPI pokazatelja ishoda.

Rezultatima provedenog istraživanja potvrđena je radna hipoteza kako su pojedini čimbenici kao što su spol, životna dob i stanje svijesti bolesnika pri prijemu, kao i lokalizacija tumora, opsežnost kirurškog uklanjanja te patohistološki stupanj tumora povezani s ishodom liječenja meningeoma lubanjskog svoda. Posebice su pouzdani pokazatelji uspješnosti kirurškog liječenja meningeoma lubanjskog svoda dob ispitanika, stanje svijesti pri prijemu, lokalizacija i opsežnost kirurškog uklanjanja tumora.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Spol ispitanika nije povezan s konačnim ishodom liječenja meningeoma lubanjskoga svoda, tj. ne postoji razlika u prosječnim ocjenama ishoda između ispitanika muškoga i ženskoga spola.
- Dob ispitanika povezana je s konačnim ishodom liječenja, a ispitanici mlađe životne dobi u pravilu imaju bolji ishod liječenja.
- Stanje svijesti ispitanika povezano je s ishodom liječenja, a ispitanici koji imaju više GCS vrijednosti pri prijemu u pravilu imaju povoljniji ishod kirurškog liječenja.
- Lokalizacija tumora povezana je s ishodom liječenja, a ispitanici s povoljno lokaliziranim tumorom imaju u pravilu bolji ishod liječenja.
- Simpsonov stupanj opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora povezan je s konačnim ishodom liječenja, odnosno ispitanici s potpuno uklonjenim tumorom imaju bolji ishod liječenja.
- Patohistološki stupanj tumora povezan je s određenim vrijednostima pokazatelja ishoda, tj. bolesnici s patohistološki benignim meningeomima lubanjskoga svoda imaju povoljniji ishod liječenja određen GOS vrijednostima.
- Ne postoji povezanost između patohistološkog stupnja tumora i pojedinih pokazatelja ishoda, tj. razlike u patohistološkom stupnju tumora ne utječu na ishod liječenja određen KPI vrijednostima.
- Ne postoji razlika u stanju svijesti pri prijemu i patohistološkom stupnju tumora između ispitanika različite dobi i spola, tj. demografske karakteristike ispitanika ne utječu na prijemno stanje svijesti i patohistološki stupanj tumora.
- Pouzdani pokazatelji uspješnosti kirurškog liječenja meningeoma lubanjskog svoda su: dob ispitanika, stanje svijesti pri prijemu, lokalizacija i opsežnost kirurškog uklanjanja tumora.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je istraživanja ispitati postoji li povezanost između demografskih čimbenika (dob i spol), stanja svijesti bolesnika, lokalizacije tumora, opsežnosti kirurškog uklanjanja i patohistološkog stupnja tumora i konačnog ishoda liječenja meningeoma lubanjskog svoda.

Nacrt studije: Provedeno je istraživanje presječnoga tipa.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni svi bolesnici s dijagnosticiranim meningeomom lubanjskog svoda kirurški liječeni u Klinici za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek od 2000. do 2015. godine. Podatci za istraživanje preuzeti su iz povijesti bolesti. Ishod liječenja ispitanika određen je Karnofskyjevim indeksom (KPI) i Glasgowskom ljestvicom ishoda (GOS).

Rezultati: Od ukupno 134 ispitanika uključenih u istraživanje, 71,6 % bilo je ženskog spola, a 28,4 % muškog. Medijan dobi ispitanika iznosio je 64,0 godine. Pokazatelji ishoda liječenja, KPI i GOS, statistički su značajno bili povezani s dobi ($p < 0,001$), stanjem svijesti ispitanika ($p < 0,001$), Simpsonovim stupnjem opsežnosti kirurškog uklanjanja tumora ($p < 0,001$) i lokalizacijom tumora ($p = 0,049$; $p = 0,033$). Statistički je značajna povezanost patohistološkog stupnja tumora i GOS pokazatelja ishoda ($p = 0,036$).

Zaključak: Spol ispitanika ne utječe na ishod liječenja. Ispitanici mlađe životne dobi i očuvanog stanja svijesti imaju u pravilu bolji ishod liječenja. Ispitanici s povoljno lokaliziranim te potpuno uklonjenim tumorom imaju povoljniji ishod liječenja. Ispitanici s patohistološki benignim tumorom imaju povoljniji ishod liječenja određen GOS vrijednostima. Pouzdani pokazatelji uspješnosti kirurškog liječenja meningeoma lubanjskog svoda su: dob ispitanika, stanje svijesti pri prijemu, lokalizacija i opsežnost kirurškog uklanjanja tumora.

Ključne riječi: Glasgowska ljestvica ishoda; intrakranijski meningeom; Karnofskyjeva ljestvica; konveksitetni meningeom.

9. SUMMARY

Characteristic features of convexity meningioma

Objectives: The aim of the research is to examine the correlation of the demographic factors (age and gender), consciousness of patients at admission, tumor location, the extensiveness of the surgical removal and histological grade of the tumor with the final outcome of the surgical treatment of cerebral convexity meningioma.

Study Design: The research is a cross-sectional study.

Patients and methods: The research included all patients diagnosed with cranial vault meningioma, treated at the Department of Neurosurgery, University Hospital Centre Osijek from 2000 to 2015. Data were taken from patients' medical history. The outcome of the treatment was defined by the Karnofsky Performance Index (KPI) and Glasgow Outcome Scale (GOS).

Results: There was a total of 134 patients included in the research, 71.6 % were female and 28.4 % male. The median age of patients was 64.0. Indicators of treatment outcomes, KPI and GOS were significantly associated with age ($p < 0.001$), the admission consciousness ($p < 0.001$), Simpson degree of extensiveness of the tumor surgical removal ($p < 0.001$) and tumor location ($p = 0.049$; $p = 0.033$). There was a statistically significant correlation between histological grade of the tumor and GOS indicators of outcome ($p = 0.036$).

Conclusion: Patients' gender does not influence the outcome of the treatment. Younger patients and those with preserved consciousness indicate generally better treatment outcome. Patients with more conveniently localized tumor and those with the tumor completely removed have more favorable treatment outcome. Patients with histologically benign tumors have more favorable treatment outcome, determined by GOS values. The most valuable predictors of the surgical management outcome of convexity meningioma are: patients' age and state of consciousness at admission, tumor localization, and extensiveness of the tumor surgical resection.

Keywords: cerebral convexity meningioma; Glasgow Outcome Scale; intracranial meningioma; Karnofsky Performance Scale

10. LITERATURA

1. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, i sur. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015;122(1):4-23.
2. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical, and misleading features in meningioma. *Radiographics.* 1991;11(6):1087-106.
3. Bi WL, Zhang M, Wu WW, Mei Y, Dunn IF. Meningioma genomics: diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Surg.* 2016;3:40.
4. Shibuya M. Pathology and molecular genetics of meningioma: recent advances. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(1):14-27.
5. Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(4):337.
6. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E, i sur. Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;67(2):153-71.
7. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain.* 1922;45(2):282-316.
8. Kuan AS, Chen YT, Teng CJ, Wang SJ, Chen MT. Risk of meningioma in patients with head injury: a nationwide population-based study. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(9):457-62.
9. Dehghani S, Azadi A, Dehghani N, Mansouri N, Pourdanesh F. Intracranial meningioma at the site of a previous cranial penetrating trauma due to shrapnel. *J Craniof Surg.* 2014;25(2):e125-7.
10. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery.* 2005;57(6):1088-95.
11. Wiemels JL, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307-14.
12. Custer B, Koepsell T, Mueller B. The association between breast carcinoma and meningioma in women. *Cancer.* 2002;94(6):1626-35.
13. Hemminki K, Liu X, Forsti A, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Subsequent brain tumors in patients with autoimmune disease. *Neuro Oncol.* 2013;15(9):1142-50.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, i sur. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.

15. Scognamiglio G, D'Antonio A, Rossi G, Cavazza A, Camerlingo R, Pirozzi G, i sur. CD90 expression in atypical meningiomas and meningioma metastasis. *Am J Clin Pathol.* 2014;141(6):841-9.
16. Žarković K, Dmitrović B, Damjanov I. Bolesti živčanog sustava. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M, urednici. *Patologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 1007-8.
17. Mawrin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol.* 2010;99(3):379-91.
18. Pieper DR, Al-Mefty O, Hanade Y, Buencher D. Hyperostosis associated with meningioma of the cranial base: secondary changes or tumor invasion. *Neurosurgery.* 1999;44(4):742-7.
19. Tateishi U, Tateishi K, Shizukuishi K, Shishikura A, Murata H, Inoue T, i sur. 18F-Fluoride PET/CT allows detection of hyperostosis and osseous involvement in meningioma: initial experience. *Clin Nucl Med.* 2013;38(3):e125-31.
20. Anderson T. An example of meningiomatous hyperostosis from medieval Rochester. *Med Hist.* 1992;36(02):207-13.
21. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. *Anatomija čovjeka.* 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
22. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyerova anatomija čovjeka.* 1. hrvatsko izd. Zagreb: Golden marketing - tehnička knjiga; 2009.
23. Jalšovec D. *Sustavna i topografska anatomija čovjeka.* 1. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
24. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically oriented anatomy.* 7. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
25. Englot DJ, Magill ST, Han SJ, Chang EF, Berger MS, McDermott MW. Seizures in supratentorial meningioma: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2016;124(6):1552-61.
26. Watanabe K, Kakeda S, Yamamoto J, Ide S, Ohnari N, Nishizawa S, i sur. Prediction of hard meningiomas: quantitative evaluation based on the magnetic resonance signal intensity. *Acta Radiol.* 2016;57(3):333-40.
27. Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA. Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1554-61.
28. Lee JM, Jung SS, Moon KS, Seo JJ, Kim IY, Jung TY, i sur. Preoperative evaluation of venous systems with 3-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance

- venography in brain tumors: comparison with time-of-flight magnetic resonance venography and digital subtraction angiography. *Surg Neurol.* 2005;64(2):128-33.
29. Robbins SL. *Patologijske osnove bolesti.* 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1985.
30. Maclean J, Fersht N, Short S. Controversies in Radiotherapy for Meningioma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(1):51-64.
31. Simo M, Argyriou AA, Macia M, Plans G, Majos C, Vidal N, i sur. Recurrent high grade meningioma: a phase II trial with somatostatin analogue therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(5):919-23.
32. Chamberlain MC. The role of chemotherapy and targeted therapy in the treatment of intracranial meningioma. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(6):666-71.
33. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):22-39.
34. Flamm ES. Professor M. Gazi Yasargil: an appreciation by a former apprentice. *Neurosurgery.* 1999;45(5):1015-8.
35. Sughrue ME, Sayegh ET, Parsa AT. Towards a hypermodern theory of meningioma surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;126:69-75.
36. Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE, Bader AM, Dunn IF, Laws ER, i sur. Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. *Neurosurg Focus.* 2012;33(5):E16.
37. Moazzam A, Wagle N, Zada G. Recent developments in chemotherapy for meningiomas: a review. *Neurosurg Focus.* 2013;35(6):E18.
38. Mezue WC, Ohaegbulam SC, Ndubuisi CA, Chikani MC, Achebe DS. Management of intracranial meningiomas in Enugu, Nigeria. *Surg Neurol Int.* 2012;3:110.
39. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N. Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg.* 2012;117(1):121-8.
40. Bir SC, Konar S, Maiti TK, Guthikonda B, Nanda A. Surgical outcomes and predictors of recurrence in elderly patients with meningiomas. *World Neurosurg.* 2016;90:251-61.
41. Lim YS, Kim MK, Park BJ, Kim TS, Lim YJ. Long term clinical outcomes of malignant meningiomas. *Brain Tumor Res Treat.* 2013;1(2):85-90.
42. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on Meningiomas. *Oncologist.* 2011;16(11):1604-13.

43. Lukić IK, Sambunjak D. Vrste istraživanja. U: Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 38-41.
44. Middleton PM. Practical use of the Glasgow Coma Scale; a comprehensive narrative review of GCS methodology. *Australas Emerg Nurs J.* 2012;15(3):170-83.
45. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):477-85.
46. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol.* 1991;46(4):M139-44.
47. Ivanković D i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
48. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, i sur. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(10):936-42.
49. Kotecha RS, Jacoby P, Cole CH, Gottardo NG. Morbidity in survivors of child and adolescent meningioma. *Cancer.* 2013;119(24):4350-7.
50. Hasseleid BF, Meling TR, Rønning P, Scheie D, Helseth E. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal. *J Neurosurg.* 2012;117(6):999-1006.
51. Sankila R, Kallio M, Jaaskelainen J, Hakulinen T. Long-term survival of 1986 patients with intracranial meningioma diagnosed from 1953 to 1984 in Finland. Comparison of the observed and expected survival rates in a population-based series. *Cancer.* 1992;70(6):1568-76.
52. Preston-Martin S, Staples M, Farrugia H, Giles G. Primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Victoria, Australia, 1982–1990: patterns of incidence and survival. *Neuroepidemiology.* 1993;12(5):270-9.
53. Nanda A, Vannemreddy P. Recurrence and outcome in skull base meningiomas: do they differ from other intracranial meningiomas. *Skull Base.* 2008;18(4):243-52.
54. van Alkemade H, de Leau M, Dieleman EM, Kardaun JW, van Os R, Vandertop WP. Impaired survival and long-term neurological problems in benign meningioma. *Neuro Oncol.* 2012;14(5):658-66.
55. Wong SH, Chan SH. Meningioma - the Sarawak General Hospital experience. *Med J Malaysia.* 2002;57(4):467-73.

56. Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jaaskelainen J. Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. *Neurosurgery*. 1992;31(1):2-12.
57. Turgut M, Ozcan OE, Benli K, Ozgen T, Gurcay O, Bertan V, i sur. Factors affecting morbidity and mortality following surgical intervention in patients with intracranial meningioma. *Aust N Z J Surg*. 1996;66(3):144-50.
58. Morokoff AP, Zauberman J, Black PM. Surgery for convexity meningiomas. *Neurosurgery*. 2008;63(3):427-33.
59. Nanda A, Bir SC, Maiti T, Konar S. Intraventricular meningioma: technical nuances in surgical management. *World Neurosurg*. 2016;88:526-37.
60. Koech F, Orege J, Ndiangui F, Macharia B, Mbaruku N. Multiple intracranial meningiomas: a review of the literature and a case report. *Case Rep Surg*. 2013:131962. doi:10.1155/2013/131962.
61. Violaris K, Katsarides V, Karakyrriou M, Sakellariou P. Surgical outcome of treating grades II and III meningiomas: a report of 32 cases. *Neurosci J*. 2013:706481. doi:10.1155/2013/706481.

11. ŽIVOTOPIS

Vjenceslav Vrtarić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10/E, 31000 Osijek

Datum i mjesto rođenja:

29. lipanj 1989., Đakovo

Kućna adresa:

Matije Gupca 75, 314000 Đakovo

Kontakt:

+385 98 482 626

vjenceslav.vrtaric@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2004. – 2008.: Gimnazija A. G. Matoša Đakovo
- 2009. – 2016.: Medicinski fakultet Osijek, Studij medicine

ČLANSTVO I AKTIVNOSTI U UDRUGAMA:

- 2012.: Lokalni dužnosnik Stalnog odbora za medicinsku edukaciju (SCOME) u Međunarodnoj udruzi studenata medicine CroMSIC
- 2012. – 2015.: aktivni član Studentske športske udruge: SPORT MEFOS

OSTALE AKTIVNOSTI:

- lipanj 2013.: sudjelovanje na 8. ISABS-u (International Society for Applied Biological Sciences), Svjetskom znanstvenom kongresu iz područja forenzičkih znanosti, antropologije i molekularne medicine, Split
- kolovoz 2014.: sudjelovanje u jednomjesečnom programu akademske profesionalne razmjene studenata medicine u Francuskoj, Lille – odjel za kardiologiju
- ožujak, travanj 2015.: sudjelovanje u nastavi iz neurokirurgije na Semmes-Murphey Institutu za neurokirurgiju i spinalnu kirurgiju, Memphis, Tennessee
- travanj 2015.: sudjelovanje na 7. danima BHAAAS-a, Međunarodnom simpoziju medicinskih, tehničkih i društvenih nauka, Brčko, BiH
- svibanj 2015.: sudjelovanje na kongresu World Federation of Neurosurgical Society (WFNS) Education Committee Course, Dubrovnik

- listopad 2015.: sudjelovanje na 2. SeENS-u, Kongresu jugoistočnog europskog neurokirurškog društva u Sarajevu, BiH
- svibanj 2016.: sudjelovanje na 8. danima BHAAAS-a, Međunarodnom simpoziju medicinskih, tehničkih i društvenih nauka u Neumu, BiH